

Untersuchungen zum Nachweis von HBsAg/IgM-Komplexen
bei HBsAg-positiven Patienten

Gerhard Staimer

1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554808_0113

Aus der III. Medizinischen Klinik des Krankenhauszweckverbandes
des Augsburg, Lehrkrankenhaus der Universität München
Leiter: Chefarzt Prof. Dr. Bruno Frosch

**Untersuchungen zum Nachweis von HBsAg/IgM-Komplexen
bei HBsAg-positiven Patienten**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gerhard Staimer

aus

Augsburg

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. G. Faumgartner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. B. Frosch

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.05.1986

1.	INHALT	1
2.	ABKÜRZUNGEN	4
3.	STATISTISCHE BEGRIFFE	6
4.	EINLEITUNG	8
5.	MATERIAL UND METHODIK	13
5.1.	Patienten	13
5.1.1.	HBsAg-positive Patienten mit chronischer Lebererkrankung	14
5.1.1.1.	HBsAg-positive Patienten mit histologisch gesicherter chronischer Lebererkrankung	14
5.1.1.2.	HBsAg-positive Patienten mit klinisch "gesicherter" chronischer Lebererkrankung	15
5.1.2.	"Lebergesunde" HBsAg-Träger	16
5.1.3.	Patienten mit akuter Hepatitis B	16
5.2.	Materialgewinnung und Laboruntersuchungen	17
5.2.1.	Hepatitis-Serologie	18
5.2.2.	HBsAg/IgM-Komplexe	18
6.	ERGEBNISSE	21
6.1.	HBsAg-positive Patienten mit chronischer Lebererkrankung	21
6.1.1.	HBsAg-positive Patienten mit histologisch gesicherter chronischer Lebererkrankung	21
6.1.1.1.	Patienten mit chronisch persistierender Hepatitis (CPH)	22

6.1.1.2.	Patienten mit chronisch aggressiver Hepatitis (CAH)	22
6.1.1.3.	Patienten mit posthepatitischer Leberzirrhose	22
6.1.1.4.	Patienten mit primärem hepatozellulären Karzinom (PHC)	23
6.1.2.	HBsAg-positive Patienten mit klinisch "gesicherter" chronischer Lebererkrankung	23
6.2.	"Lebergesunde" HBsAg-Träger	23
6.3.	Patienten mit akuter Hepatitis B	25
6.4.	Spezifität und Sensibilität des HBsAg/IgM-Komplex-Nachweises	30
7.	DISKUSSION	32
7.1.	HBsAg/IgM-Komplexe bei Patienten mit akuter HBV-Infektion	32
7.2.	Aussagekraft der HBsAg/IgM-Komplexe	33
7.2.1.	HBsAg/IgM-Komplexe negativ	34
7.2.2.	HBsAg/IgM-Komplexe positiv	35
7.2.3.	Konsequenzen	35
7.3.	HBsAg/IgM-Komplexe bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung	36
7.4.	Art der Komplexbindung zwischen HBsAg und IgM	37
7.5.	Resümee	38
8.	ZUSAMMENFASSUNG	39
9.	LITERATUR	41

10.	DANKSAGUNG	45
11.	LEBENS LAUF	46

2. ABBÜRZUNGEN

AM	Altersmedian
AMW	Altersmittelwert
anti-HBc	Antikörper gegen Hepatitis-B-core-Antigen
anti-HBe	Antikörper gegen Hepatitis-B-"e"-Antigen
anti-HBs	Antikörper gegen Hepatitis-B-surface-Antigen
CAH	chronisch aggressive Hepatitis
CPH	chronisch persistierende Hepatitis
DNA	Desoxyribonucleinsäure
Fe	Serum-Eisen
gamma-GT	gamma-Glutamyltranspeptidase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb	Hämoglobin
HBcAg	Hepatitis-B-core-Antigen
HBeAg	Hepatitis-B-"e"-Antigen
HBsAg	Hepatitis-B-surface-Antigen
HBsAg/IgM-Komplex	Komplex zwischen Hepatitis-B-sur- face-Antigen und Immunglobulin M
HBV	Hepatitis-B-Virus

Ig	Immunglobulin
LAP	Leucin-Aminopeptidase
LDH	Lactatdehydrogenase
m.	männlich
PBS-Puffer	Phosphate Buffered Saline-Puffer
PHC	primäres hepatozelluläres Karzinom
RIA	Radioimmunoassay
w.	weiblich

1. STATISTISCHE BEGRIFFE

Median (M)

Er stellt als "Mittelwert der Lage" den mittleren der nach der Größe geordneten einzelnen Reihenwerte dar.

Mittelwert (MW) = $(\sum x_i) / n$

Definition: Arithmetisches Mittel, das sich als Quotient aus der Summe der Einzelwerte x_i und der Fallzahl n errechnet.

Sensibilität = $\bar{A}\bar{B} / (\bar{A}\bar{B} + \bar{A}B)$

Definition: Quotient aus der Anzahl der Kranken mit positivem Testergebnis ($\bar{A}\bar{B}$) und Summe der Kranken mit positivem ($\bar{A}\bar{B}$) und negativem Testergebnis ($\bar{A}B$).

Fähigkeit eines Tests, wirklich Kranke auch als solche zu erkennen (Vermeidung falsch negativer Ergebnisse).

Spezifität = $AB / (AB + A\bar{B})$

Definition: Quotient aus der Anzahl der Gesunden mit negativem Testergebnis (AB) und Summe der Gesunden mit negativem (AB) und positivem Testergebnis ($A\bar{B}$).

Fähigkeit eines Tests, wirklich Gesunde auch als solche zu erkennen (Vermeidung falsch positiver Ergebnisse).

Standardabweichung = $\sqrt{[\sum (x_i)^2 - (\sum x_i)^2 / n] : (n-1)}$

Definition: Quadratwurzel aus der mittleren quadratischen Abweichung einer zufälligen

Veränderlichen x_i von ihrem Mittelwert $\bar{x}$.

Wahrscheinlichkeit

Grad der Möglichkeit bzw. Voraussagbarkeit (Prognostizierbarkeit) des Eintretens eines Ereignisses.

4. EINLEITUNG

Im Jahre 1963 entdeckten Blumberg und Mitarbeiter (1964) im Blut eines gesunden Australiers das "Australia-Antigen", heute als HBsAg genauer definiert. 4 Jahre später gelang es Prince und Mitarbeitern (1968), den Zusammenhang zwischen dem Australia-Antigen bzw. HBsAg und der nach dem beobachteten Übertragungsmodus als "Serum-Hepatitis" benannten Form der Leberentzündung aufzuklären.

Dane (1970) konnte schließlich bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung HBsAg-positiver Seren neben kleinen sphärischen (Durchmesser 22 nm) und tubulären Formen (Durchmesser 22 nm; Länge ca. 200 nm) größere sphärische Teilchen mit einem Durchmesser von 42 nm nachweisen, die nach ihm Dane-Partikel genannt werden. Sie besitzen virusähnliche Gestalt und enthalten Hepatitis-B-Virus-DNA, sind folglich mit größter Wahrscheinlichkeit die Hepatitis-B-Viren selbst. Bei den kleineren sphärischen und filamentös-tubulären Strukturen handelt es sich vermutlich um inkomplette Virusmantelteile. (Robinson 1974, Scotto 1985)

Immunologisch gesehen werden beim Hepatitis-B-Virus 3 antigene Strukturen unterschieden:

- das oben bereits erwähnte HBsAg (bzw. Australia-Antigen) als Bestandteil der kleinen kugeligen und der tubulären Formen sowie des Mantels der Dane-Partikel;
- das HBcAg als Antigen des Kerns ("Core") der Dane-Partikel;
- das HBeAg, dessen Herkunft und Bau noch nicht genau bekannt sind, dessen Nachweis aber gleichwohl als Zeichen viraler Replikation und Infektiosität anzusehen ist. (Keller 1982, Nielsen 1974, Wild-

hirt 1980)

Nachdem nun gewisse antigene Strukturen des Erregers der "Serum"-Hepatitis immunologisch nachweisbar sind, kann am zeitlichen Verlauf des Erscheinens dieser Antigene bzw. der zugehörigen Antikörper das Stadium einer frischen Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus eingestuft werden (Deinhardt 1980).

Bei Auftreten der ersten Krankheitszeichen einer akuten Hepatitis B ist die Konzentration von HBsAg und HBeAg im peripheren Blut bereits an ihrem Höhepunkt angelangt und fällt innerhalb von 3-6 Wochen wieder ab. Gleichzeitig steigen die Antikörpertiter gegen HBcAg und HBeAg, während Antikörper gegen HBsAg erst nach einer Latenzzeit von 4-16 Wochen nach Verschwinden des HBsAg nachweisbar sind. Dieser Verlauf tritt bei etwa 75-85% der Patienten mit akuter HBV-Infektion auf.

Bleibt dagegen die Konzentration des HBsAg ohne Bildung von Antikörpern auf einem hohen Niveau bestehen, so ist ein chronischer Verlauf anzunehmen. Wenn darüber hinaus die Konversion von HBeAg-positiv/anti-HBe-negativ zu HBeAg-negativ/anti-HBe-positiv fehlt, d.h. das HBeAg persistiert, so ist der Patient potentiell infektiös. Nach Deinhardt handelt es sich in diesem Fall möglicherweise um eine CAH.

Ein Manko bleibt freilich: Es kann keine sichere Aussage über den weiteren Verlauf einer Hepatitis getroffen werden. In Anbetracht der Tatsache, daß 5-10% der Patienten mit einer akuten Hepatitis-B-Virus-Infektion eine chronische Hepatitis entwickeln, wäre jedoch eine Vorhersage der Chronifizierung von großem Nutzen.

Bei der chronischen Hepatitis B werden 2 Verlaufs-

formen beschrieben: die chronisch persistierende und die chronisch aggressive Hepatitis (CPH bzw. CAH). Die Differenzierung erfolgt aufgrund der Histologie.

Dabei weist die CPH auf das Periportalfeld beschränkte, gut abgegrenzte Infiltrate mit Rundzellen auf. Die Grenzlamelle zwischen periportalem Feld und Leberläppchen ist nicht zerstört, während sie bei der CAH "mottenfraßähnlich" durchbrochen ist. So entstehen Infiltratbrücken zwischen den Periportalfeldern, die Ausgangspunkt eines zirrhotischen Umbaus sein können.

Da bei mäßiger Aktivität einer CAH unter Umständen nur wenig pathologisches Gewebe gewonnen bzw. ein protrahierter Verlauf einer akuten Hepatitis B nicht ausgeschlossen werden kann, ist die endgültige Diagnose einer CAH erst nach einer zweiten histologischen Untersuchung im Abstand von 6 Monaten möglich.

Die üblichen Verfahren, eine "chronische Hepatitis" zu verifizieren, sind die Laparoskopie mit Probeexzision und die Leberblindpunktion mit einer Menghini-Nadel (Wildhirt 1980). Stellt man diesen Eingriffen die therapeutischen Konsequenzen gegenüber, so ist leicht erklärlich, weshalb häufig auf diese auch von den Patienten oft verweigerten Maßnahmen verzichtet und lediglich aufgrund der Hepatitis-B-Serologie und der Leberlaborparameter die Diagnose "Verdacht auf chronische Hepatitis" gestellt wird.

Hilfestellung bei der Vorhersage über den weiteren Verlauf einer akuten Hepatitis B sollen nun neue radioimmunologische Verfahren bieten. Verschiedene Autoren berichteten in jüngster Zeit, daß im peripheren Blut von Patienten mit einer frischen Hepatitis-B-Virus-Infektion immer ein Komplex aus HBsAg und IgM nachgewiesen werden könne (Careoda 1982;

D' Agata 1983; Palla 1981,1983; Musca 1984; Toti 1983). Bei akutem Verlauf sei dieser Komplex 4-5 Wochen nach Erkrankungsbeginn eliminiert, während sich chronische Verläufe durch jahrelange Persistenz des HBsAg/IgM-Komplexes auszeichneten (Frisch-Niggemeyer 1984; Musca 1984).

Palla und Mitarbeiter (1981) benutzten zu ihrer Untersuchung Polystyrolkugeln, die mit μ -Ketten-spezifischen Kaninchen-Antikörpern gegen humanes IgM beschichtet sind. Diese wurden 4 Stunden bei 37°C mit verdünntem Testserum inkubiert. Eine zweite Inkubation erfolgte mit Jod-125-markierten Schaf-Antikörpern gegen HBsAg für 2 Stunden ebenfalls bei 37°C. Nach Waschen zur Entfernung von überschüssigem markiertem Antikörper wurde die Aktivität in der Zählkammer gemessen, die über die nachzuweisenden HBsAg/IgM-Komplexe an die Polystyrolkugeln gebunden ist.

Diese Versuchsanordnung wurde bei unseren Bestimmungen des HBsAg/IgM-Komplexes sowohl bezüglich der Inkubationsdauer und -temperatur als auch der verwendeten Reagenzien abgewandelt (Einzelheiten siehe Punkt 5.2.2.).

Wir wollten bei HBsAg-positiven Patienten mit histologisch gesicherter chronischer Hepatitis B bzw. deren Folgeerscheinungen wie Leberzirrhose und primärem hepatozellulären Karzinom nachweisen, daß die Anwesenheit des HBsAg/IgM-Komplexes tatsächlich mit dem Befund einer chronischen Hepatitis korreliert. Zusätzlich wurden auch HBsAg-positive Patienten aufgenommen, die Zeichen einer chronischen Hepatitis B aufwiesen.

Als weitere Gruppen untersuchten wir HBsAg-positive Personen, deren Leber - entweder histologisch nachgewiesen oder aufgrund der Laborparameter - gesund

war, sowie Patienten mit akuter Hepatitis B. Bei letzteren wurden die HBsAg/IgM-Komplexe im Verlauf der Krankheit beobachtet. Dies ermöglichte eine Aussage darüber, mit welcher Wahrscheinlichkeit und zu welchem Zeitpunkt eine Prognose im Laufe einer akuten HBV-Infektion gestellt werden kann.

5. MATERIAL UND METHODIK

5.1. Patienten

In der Zeit von August 1983 bis Februar 1985 wurde das Blut von $n_0=104$ Patienten, bei denen im routinemäßigen Laborprogramm das Vorhandensein von HBsAg nachgewiesen worden war, auf HBsAg/IgM-Komplexe untersucht. 35 Patienten waren Frauen, 69 Männer. Der Altersmittelwert beträgt $\bar{x}_0=47,6$ Jahre (Medianwert $\tilde{x}_0=47,0$ Jahre) bei einer Streubreite von 16 bis 88 Jahren. Diese Patienten teilen sich in folgende Gruppen auf (siehe Tabelle 1):

Tabelle 1: Verteilung der HBsAg-positiven Personen auf die verschiedenen Gruppen

	n=	w.	m.	AMW	AM
chron. Lebererkrankung:	55	15	40	50,0	51,0
<i>histol. gesichert</i>	/ 29	7	22	49,2	50,0
<i>klinisch "gesichert"</i>	/ 26	8	18	50,9	52,0
"Lebergesunde"	1	6	3	44,2	38,5
akute Hepatitis B	1	43	17	26	45,0
gesamt	1	104	35	69	47,6
				47,0	

AMW=Altersmittelwert, AM=Altersmedian

5.1.1. HBsAg-positive Patienten mit chronischer Lebererkrankung

Im Untersuchungszeitraum befanden sich $n_1=55$ Personen mit einer HBsAg-positiven chronischen Lebererkrankung in Behandlung (15 Frauen, 40 Männer). Der Altersmittelwert liegt hier bei $\bar{x}_1=50,0$ Jahren, der Altersmedian bei $\tilde{x}_1=51,0$ Jahren, wobei der jüngste Patient 16, der älteste 88 Jahre alt war.

Da nur von einem Teil der Patienten eine histologische Bestätigung der Diagnose vorliegt, werden 2 Untergruppen unterschieden, nämlich die Fälle, in denen die Histologie bekannt ist, und jene, deren Anamnese, körperliche Untersuchung, Laborparameter und Resultate bildgebender Verfahren eine chronische Lebererkrankung annehmen lassen.

5.1.1.1. HBsAg-positive Patienten mit histologisch gesicherter chronischer Lebererkrankung

Diese Gruppe umfaßt $n_{1,1}=29$ Patienten (7 Frauen, 22 Männer) im Alter von 19 bis 75 Jahren (Altersmittelwert $\bar{x}_{1,1}=49,2$ Jahre, -medianwert $\tilde{x}_{1,1}=50,0$ Jahre). Alle waren zum Zeitpunkt der Untersuchung in stationärer Behandlung im Zentralklinikum Augsburg, wenn auch oft aus anderen Gründen als der chronischen Hepatitis und ihren Folgeerscheinungen. Der histologische Befund eines durch Leberblindpunktion bzw. Laparoskopie gewonnenen Lebermaterials wurde zum Teil während des Krankenhausaufenthaltes erstellt oder lag bereits als Ergebnis früherer Untersuchungen vor.

Nach Art der Histologie kann unterteilt werden in Patienten mit

- chronisch persistierender Hepatitis (CPH),
 - chronisch aggressiver Hepatitis (CAH),
 - posthepatitischer HBsAg-positiver Leberzirrhose,
 - primärem hepatozellulärem Karzinom (PHC).
- (Siehe Tabelle 2)

	n=	w.	m.	<u>Tabelle 2:</u>
				Verteilung der Patienten
CPH	8	3	5	mit HBsAg-positiver chro-
CAH	4	0	4	nischer Lebererkrankung
Zirrhose	15	4	11	nach dem histologischen
PHC	2	0	2	Befund
gesamt	29	7	22	

5.1.1.2. HBsAg-positive Patienten mit klinisch "gesicherter" chronischer Lebererkrankung

$n_{1,2}=26$ HBsAg-Träger (8 Frauen, 18 Männer; Altersmittelwert $\bar{x}_{1,2}=50,9$ Jahre, -medianwert $\tilde{x}_{1,2}=52,0$ Jahre) wiesen Laborwerte auf, die den Normbereich überschritten. Insbesondere waren in unterschiedlichem Maße GOT, GPT, LDH, LAP sowie die Gammaglobulinfraktion in der Eiweißelektrophorese erhöht, so daß bei einem Teil dieser Patienten aufgrund der Labordiagnostik und der Konstellation der Hepatitis-Serologie eine chronische HBsAg-positive Lebererkrankung angenommen werden kann. Eine HBs-Antigenämie war in jedem Fall seit mindestens 6 Monaten vor Durchführung der HBsAg/IgM-Komplex-Bestimmung bekannt.

3 der Patienten zeigten das klinische Bild einer Leberzirrhose mit Aszites oder Ösophagusvarizenblutung, das auch durch Sonographie bzw. Gastroskopie bestätigt wurde. Histologische Befunde fehlen, da teils aus mangelnder therapeutischer Konsequenz bei Multimorbiden, teils wegen Verweigerung des Patienten auf eine Probeentnahme verzichtet worden war.

In dieser Gruppe sind auch 10 dialysepflichtige Personen enthalten, deren HBsAg-Träger-Status während der Dialysebehandlung entdeckt worden war.

5.1.2. "Lebergesunde" HBsAg-Träger

Hierunter fallen $n_2=6$ Personen (3 Frauen, 3 Männer; Altersmittelwert $\bar{x}_2=44,2$ Jahre, -medianwert $\hat{x}_2=38,5$ Jahre), bei denen alle gewonnenen Laborwerte innerhalb des Normbereichs lagen. Auch in der Anamnese zeigten sie keine Zeichen einer Lebererkrankung.

Der histologische Befund einer bei lediglich 1 Patienten durchgeführten Leberblindpunktion ergab, daß es sich um regelrecht aufgebautes Lebergewebe handelt. Zeichen einer Hepatitis waren nicht erkennbar. In den anderen Fällen konnte kein Material zur histologischen Sicherung der Integrität der Leber entnommen werden.

5.1.3. Patienten mit akuter Hepatitis B

Im oben angegebenen Zeitraum wurde bei $n_3=43$ Patienten (17 Frauen, 26 Männer; Altersmittelwert $\bar{x}_3=45,0$ Jahre, -medianwert $\hat{x}_3=43,0$ Jahre), die wegen einer akuten Hepatitis B in stationäre Behandlung einge-

wiesen worden waren, eine HBsAg/IgM-Komplex-Bestimmung durchgeführt. Der Krankenhausaufenthalt dieser Personen dauerte im Mittel 31,5 Tage (Standardabweichung $s=10.8$) bei einer Streuung von 12 bis 58 Tagen.

Die Diagnose "akute Hepatitis B" wurde aufgrund von Anamnese (z.B. Bluttransfusion, berufliche Exposition bei Kontakt mit infektiösem Material), körperlichem Befund, labortechnischer Untersuchung einschließlich Hepatitis-Serologie und deren Verlauf eindeutig gestellt.

5.2. Materialgewinnung und Laboruntersuchungen

Bei allen 104 Personen wurde das Blut zum Nachweis des HBsAg/IgM-Komplexes durch Punktion einer Armvene gewonnen. Die Patienten gemäß Punkt 5.1.1. und Punkt 5.1.2., also jene mit chronischer Lebererkrankung sowie "lebergesunde" HBsAg-Träger, wurden jeweils einmal auf HBsAg/IgM-Komplexe untersucht, die Patienten gemäß Punkt 5.1.3 ("akute Hepatitis B") hingegen bis zu dreimal nach folgendem Schema:

Die erste Untersuchung erfolgte innerhalb von 3 Wochen nach stationärer Aufnahme. Eine zweite wurde ab Beginn der vierten bis Ende der siebten Woche vorgenommen. Falls letztere noch positiv ausgefallen war, so wurden nach Ablauf von 6 Monaten die HBsAg/IgM-Komplexe erneut bestimmt. In den Fällen, wo zwischenzeitlich das HBsAg verschwunden war, wurde z.T. auf diese dritte Untersuchung verzichtet.

Gleichzeitig mit der HBsAg/IgM-Komplex-Bestimmung wurden folgende Parameter untersucht:

Gesamt-Bilirubin, GOT, GPT, LDH, gamma-GT, Serum-Ei-

sen, Gesamt-Protein und Eiweißelektrophorese, die Immunglobuline IgA, IgM und IgG, Hämoglobin, Thrombozyten, Leukozyten und Thromboplastinzeit (Quick). Außerdem wurde die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit bestimmt.

5.2.1. Hépatitis-Serologie

HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, HBeAg und anti-HBe wurden mit handelsüblichen radioimmunologischen Methoden gemessen (AUSAB, AUSRIA II-125, CORAB, ABBOTT-HBe).

Der Nachweis von HBsAg, anti-HBc, HBeAg und anti-HBe erfolgte qualitativ. Als positiv galten alle Proben, deren gezählte Impulsraten den 2,1-fachen Wert des arithmetischen Mittels der Impulsraten von Testseren, die das zu bestimmende Antigen bzw. Antikörper nicht aufweisen, überstiegen.

Bei der Bestimmung des HBsAg wurde zusätzlich als Maß für dessen Konzentration das Verhältnis der Impulsraten der Probe zum arithmetischen Mittel der Impulsraten des HBsAg-negativen Testserums (Positiv/Negativ-Verhältnis) errechnet.

Der bei anti-HBs angegebene Titer ist ein semi-quantitatives Konzentrationsmaß. Er gibt den Verdünnungsfaktor der Probe an, mit dem anti-HBs mit Hilfe von AUSAB noch nachgewiesen werden kann.

5.2.2. HBsAg/IgM-Komplexe

Die Vollblutproben werden zunächst zentrifugiert und das erhaltene Serum bei einer Temperatur von -20 °C

eingefroren. Zur Bestimmung der HBsAg/IgM-Komplexe wird die Probe mit 0,1m PBS-Puffer verdünnt, um unspezifische Bindungsreaktionen (z.B. mit Rheumafaktoren) zu verhindern. 0,2 ml der verdünnten Probe werden dann 18 Stunden lang mit Polystyrolkugeln, die mit μ -Ketten-spezifischen Ziegen-Antikörpern gegen Human-IgM beschichtet sind, bei 18 - 25 °C inkubiert. Hierbei bindet sich humanes IgM ebenso wie HBsAg/IgM-Komplexe wegen der μ -Ketten-Spezifität an den Träger.

Nach Entfernung von überschüssigem Serum wird weitere 4 Stunden ebenfalls bei 18 - 25 °C mit Human-Antikörpern gegen HBsAg inkubiert. Diese Antikörper aus der IgG-Klasse sind mit Jod-125 radioaktiv markiert und werden nun, wenn die zu untersuchende Probe HBsAg/IgM-Komplexe enthält, über diese an die Polystyrolkugeln gebunden (Abb. 1). Die Radioaktivität wird nach dem Entfernen von überschüssigem markiertem Antikörper in der Zählkammer gemessen (alle Reagenzien von Fa. ABBOTT Diagnostic Products GmbH, Wiesbaden).

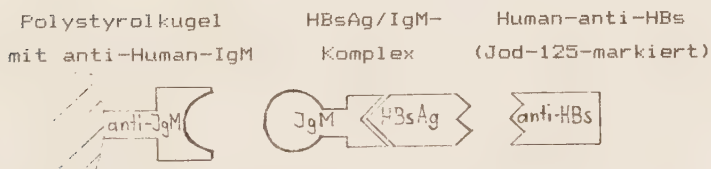


Abbildung 1: Prinzip des RIA zum Nachweis von HBsAg/IgM-Komplexen

Um eine Verfälschung der Ergebnisse durch unspezifische

sche Reaktionen und Verunreinigungen und eine dadurch hervorgerufene Erhöhung der Impulsraten zu verhindern, werden bei jedem Arbeitsvorgang Negativkontrollen, d.h. Hepatitis-B-Marker-freies Humanserum mitgeführt. Aus den Impulsraten von 4 Negativkontrollen wird das arithmetische Mittel gebildet. Nur Proben, die über dem 2,1-fachen Wert dieses Mittels liegen, zählen als "HBsAg/IgM-Komplex-positiv".

6. ERGEBNISSE

6.1. HBsAg-positive Patienten mit chronischer Lebererkrankung

50 der 55 Personen mit chronischer Lebererkrankung besaßen HBsAg/IgM-Komplexe (Tabelle 3). Dabei war in 35 Fällen die Konstellation HBeAg-positiv/anti-HBe-negativ, in 14 Fällen HBeAg-negativ/anti-HBe-positiv und bei 1 weiteren weder HBeAg noch anti-HBe zu beobachten. Ergebnisse der übrigen Laboruntersuchungen sind aus Tabelle 8 ersichtlich.

Betrachtet man die verschiedenen Gruppen der HBsAg-positiven Patienten mit chronischer Lebererkrankung, so ergibt sich folgendes Bild:

6.1.1. HBsAg-positive Patienten mit histologisch gesicherter chronischer Lebererkrankung

Von den 29 Patienten, die eine histologisch gesicherte chronische Lebererkrankung aufweisen, fiel bei 27 - das sind 93% - die Untersuchung auf HBsAg/IgM-Komplexe positiv aus (Tabelle 3). 17 dieser Personen waren HBeAg-positiv/anti-HBe-negativ, 9 HBeAg-negativ/anti-HBe-positiv. In einem Fall konnte weder HBeAg noch anti-HBe nachgewiesen werden.

Bei den 2 Patienten, die für HBsAg/IgM-Komplexe negativ waren, bestand die Konstellation HBeAg-negativ/anti-HBe-positiv.

Der Nachweis von anti-HBs gelang bei 6 Personen, die alle auch HBsAg/IgM-Komplexe besaßen. Auffällig ist dabei, daß 5 von ihnen die Kombination HBeAg-nega-

tiv/anti-HBe-positiv zeigen. Die Titer von anti-HBs bewegen sich im Bereich von 1 bis 60, wobei der Mittelwert 16, der Medianwert 2,5 beträgt. Sie sind also sehr niedrig und unterliegen nicht der Normalverteilung. Weiterhin weisen alle Patienten anti-HBc auf.

Im folgenden nun die Ergebnisse der einzelnen histologischen Gruppen (siehe auch Tabelle 3):

6.1.1.1. Patienten mit chronisch persistierender Hepatitis (CPH)

HBsAg/IgM-Komplexe waren bei allen 8 Patienten nachweisbar. Davon waren 4 HBeAg-positiv/anti-HBe-negativ, 3 waren HBeAg-negativ/anti-HBe-positiv; bei 1 Person konnte weder HBeAg noch anti-HBe festgestellt werden.

6.1.1.2. Patienten mit chronisch aggressiver Hepatitis (CAH)

Diese 4 Personen waren ebenfalls ausnahmslos positiv für HBsAg/IgM-Komplexe. Bei 3 von ihnen wurde HBeAg nachgewiesen. Während in diesen Fällen anti-HBe fehlte, besaß der HBeAg-negative Patient anti-HBe.

6.1.1.3. Patienten mit posthepatitischer Leberzirrhose

Hier zeigten 2 Patienten, die ebenfalls die Kombination HBeAg-negativ/anti-HBe-positiv aufwiesen, ein negatives Resultat für HBsAg/IgM-Komplexe. Die übrigen 13 Personen hatten HBsAg/IgM-Komplexe. Bei

10 von ihnen traten sie gemeinsam mit der Konstellation HBeAg-positiv/anti-HBe-negativ auf, bei den restlichen dreien hingegen fiel die Untersuchung auf "e"-Antigen negativ, die des zugehörigen Antikörpers positiv aus.

6.1.1.4. Patienten mit primärem hepatozellulären Karzinom (PHC)

Beide Patienten waren positiv für HBsAg/IgM-Komplexe und anti-HBe, negativ für HBeAg.

6.1.2. HBsAg-positive Patienten mit klinisch "gesicherter" chronischer Lebererkrankung

23 Personen besaßen HBsAg/IgM-Komplexe. HBeAg-Positivität war in 18 von diesen Fällen gepaart mit anti-HBe-Negativität; bei den übrigen 5 galt das Umgekehrte ebenso wie bei den 3 Patienten, die keine HBsAg/IgM-Komplexe aufwiesen.

6.2. "Lebergesunde" HBsAg-Träger

Alle 6 Personen zeigten die Kombination HBeAg-negativ/anti-HBe-positiv (Tabelle 3). 5 von ihnen waren positiv für HBsAg/IgM-Komplexe, darunter auch der Patient, dessen Leber in der Histologie keinen pathologischen Befund aufwies. Die übrigen Laborparameter sind aus Tabelle 8 zu ersehen.

Tabelle 3: HBeAg/anti-HBe und HBsAg/IgM-Komplex bei HBsAg-positiven Patienten mit chronischer Lebererkrankung und "lebergesunden" HBsAg-Trägern

Die Zahl der anti-HBs-positiven bzw. -negativen Patienten ist in Klammern angegeben (+/-).

		! HBeAg pos.	HBeAg neg.	HBeAg neg.
	HBsAg/IgM!	anti-HBe	anti-HBe	anti-HBe
	n=	! negativ	positiv	negativ
chron. Leberer-	pos.50	! 35 (1/34)	14 (6/8)	1 (0/1)
krankung	neg. 5	! 0	5 (1/4)	0
histol. gesicherte	pos.27	! 17 (1/16)	9 (5/4)	1 (0/1)
chron. Lebererkrankung	neg. 2	! 0	2 (0/2)	0
	!			
	!			
CPH	pos. 8	! 4 (1/3)	3 (0/3)	1 (0/1)
	neg. 0	! -	-	-
CAH	pos. 4	! 3 (0/3)	1 (1/0)	0
	neg. 0	! -	-	-
Zirrhose	pos.13	! 10 (0/10)	3 (3/0)	0
	neg. 2	! 0	2 (0/2)	0
PHC	pos. 2	! 0	2 (1/1)	0
	neg. 0	! -	-	-
klin. "gesicherte"	pos.23	! 18 (0/18)	5 (1/4)	0
chron. Lebererkrankung	neg. 3	! 0	3 (1/2)	0
	!			
"Lebergesunde"	pos. 5	! 0	5 (2/3)	0
HBsAg-Träger	neg. 1	! 0	1 (1/0)	0

5.3. Patienten mit akuter Hepatitis B

Von 36 der 43 Patienten wurde in den ersten 3 Wochen der Erkrankung das Blut auf HBsAg/IgM-Komplexe untersucht. Davon waren 27 Proben positiv, 9 negativ. Von 7 Patienten konnte in diesem Zeitraum aus organisatorischen Gründen kein Ergebnis ermittelt werden.

Material, das vom 22. bis zum 50. Tag nach Krankheitsbeginn gewonnen wurde, zeigte folgendes:

6 der insgesamt 43 Fälle entfielen, da die Patienten nach relativ kurzem Krankenhausaufenthalt entweder nicht bereit oder aus verschiedenen Gründen nicht in der Lage waren, zu einer zweiten Blutabnahme zu erscheinen. Unter den verbleibenden 37 Patienten waren 5, deren erste Untersuchung auf HBsAg/IgM-Komplexe bereits negativ ausgefallen war und deshalb eine weitere also nicht nötig war, da - wie auch von Careoda und Mitarbeitern (1982) bestätigt wird - eine einmal negative Probe zu einem späteren Zeitpunkt niemals positiv wird. Auch von uns durchgeführte Kontrollen bei 4 Patienten, die primär keinen HBsAg/IgM-Komplex aufwiesen, erbrachten in der Folge nie ein positives Ergebnis (vergl. Tabelle 4). Bei der zweiten Bestimmung zeigten nun 20 Personen weiterhin positive Werte für HBsAg/IgM-Komplexe.

Die Nachuntersuchung nach sechs Monaten erbrachte nun, daß lediglich bei 1 Patienten noch HBsAg/IgM-Komplexe nachzuweisen waren, wobei 4 der 20 Personen durch Umzug oder Tod nicht erfaßt werden konnten. Jene, die keine HBsAg/IgM-Komplexe mehr besaßen, waren zwischenzeitlich auch HBsAg-negativ. Wie die Proben pro Woche ausfielen, stellen die Tabellen 4 und 5 dar. Es zeigt sich, daß innerhalb der Zeitabschnitte der Anteil der HBsAg/IgM-Komplex-positiven

Fälle abnimmt.

Noch deutlicher wird das Ergebnis, wenn man von der Vorstellung ausgeht, daß Untersuchungen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach Erkrankungsbeginn positiv ausfielen, auch vorher schon positiv und umgekehrt alle, die negativ waren, auch später negativ sein müssen (vgl. oben). Reed und Muench (1938) wendeten diese Überlegung bei der Bestimmung der mittleren Infektionsdosis (LD50) an.

Als Beispiel diene ein fiktiver Patient, dessen HBsAg/IgM-Komplexe in der dritten und fünften Woche untersucht werden. Der erste Wert fällt dabei positiv, der zweite negativ aus. Die Folgerung nach Reed und Muench läßt hier nun die Aussage zu, daß auch in der ersten und zweiten Krankheitswoche HBsAg/IgM-Komplexe nachweisbar gewesen sein mußten, während alle Bestimmungen nach der fünften Woche ein negatives Resultat zeigen. Welches Ergebnis in der vierten Woche erzielt werden würde, bleibt offen.

Wendet man diese Methode an, so läßt sich aus Abbildung 2 ablesen, daß die Zahl derer, die positiv reagieren, mit zunehmender Verlaufsduer deutlich geringer wird. Von dieser Darstellung sind jene 10 Personen ausgenommen, bei denen entweder nur der erste Wert - und zwar als positiv - bestimmt wurde oder deren zweiter Wert noch positiv ausfiel, aber die dritte Untersuchung aus oben genannten Gründen unterblieb. Eine Miteinbeziehung dieser Fälle würde das Ergebnis in der Weise verändern, daß der Anteil derer mit nachweisbarem HBsAg/IgM-Komplex höher wäre, der Verlauf aber wegen mangelnder Kontrollmöglichkeit verfälscht würde.

Tabelle 6 stellt das Verhalten des HBsAg/IgM-Komplexes in Abhängigkeit von HBeAg/anti-HBe dar. Wie

Tabelle 4: Nachweisbarkeit von HBsAg/IgM-Komplexen bei Patienten mit akuter HBV-Infektion in Abhängigkeit von der Zeit nach Krankheitsbeginn

Patient Nr.	Tage nach Krankheitsbeginn								
	1-7	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42	43-49	>6 Mon.	
1	(+)	+	+	+					-
2	(+)	(+)	(+)	+					-
3	(+)	(+)	(+)	(+)	+				-
4	+				-	(-)	(-)		(-)
5	(+)	+	(+)	(+)	(+)	+			-
6) ¹	+								
7) ¹	(+)	(+)	(+)	+					
8	+				-	(-)	(-)		(-)
9	(+)	+	(+)	(+)	(+)	+			-
10) ¹	(+)	+	(+)	(+)	+				
11	(+)	(+)	(+)	+					-
12	+						-		(-)
13) ¹	(+)	(+)	+						
14			-	(-)	(-)	(-)	-		(-)
15) ¹	+								
16	+	(+)	(+)	(+)	+				-
17	(+)	+	(+)	+	(+)	(+)	(+)		+
18	+						-		(-)
19	-	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)
20		-	(-)	(-)	(-)	-	(-)		(-)
21	+	(+)	(+)	(+)	+				-
22	-	(-)	(-)	(-)	-	(-)	(-)		(-)
23	(+)	(+)	+	+		(-)	(-)		-
24		-	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)
25) ¹	(+)	+							
26	+			-	(-)	(-)	(-)		(-)
27) ¹	(+)	+							
28	(+)	(+)	(+)	+					-
29	(+)	+	(+)	+					-
30			-	(-)	(-)	-	(-)		(-)
31) ¹	+	(+)	(+)	+					
32) ¹	+	(+)	(+)	(+)	+				
33	+	(+)	(+)	+					-
34		-		(-)	(-)	(-)	(-)		(-)
35) ¹	+								
36	+	(+)	(+)	(+)	(+)	+			-
37	(+)	+					-		(-)
38							-		(-)
39	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+		-
40			-	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)
41	+	(+)	(+)	(+)	(+)	+			-
42	-	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)
43	+				-	(-)	(-)		(-)

)¹ Ergebnisse dieser Patienten werden in der Summierung nach Reed und Muench nicht berücksichtigt
() Ergebnisse aus der Summierung nach Reed und Muench

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

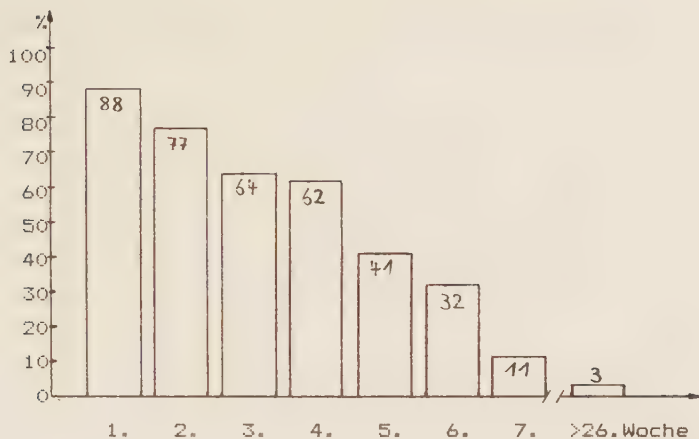


Abbildung 2: Anteil der pro Woche nach Krankheitsbeginn untersuchten Patienten mit akuter Hepatitis B, die HBsAg/IgM-Komplexe besitzen

Tabelle 6: Verhalten des HBsAg/IgM-Komplexes bei Patienten mit akuter HBV-Infektion in Abhängigkeit von HBeAg/anti-HBe

	HBsAg/IgM			
	positiv		negativ	
	n=	%	n=	%
HBeAg-pos./anti-HBe-neg.	28	60	1	3
HBeAg-pos./anti-HBe-pos.	3	6	0	0
HBeAg-neg./anti-HBe-neg.	6	13	10	28
HBeAg-neg./anti-HBe-pos.	10	21	25	69
gesamt:	47	100	36	100

5.4. Spezifität und Sensibilität des HBsAg/IgM-Komplex-Nachweises

Ausgehend von der Annahme, daß bei Patienten mit chronischer Hepatitis der HBsAg/IgM-Komplex immer, bei lebergesunden nie nachweisbar sein dürfte, läßt sich aus den für beide Gruppen gewonnenen Resultaten Spezifität und Sensibilität errechnen (siehe Tabelle 7). Danach ergibt sich eine Sensibilität von 0,93 und eine Spezifität von 0,17. Der positive Ausfall einer HBsAg/IgM-Komplex-Bestimmung liefert also zwar selten falsch negative, häufig jedoch falsch positive Ergebnisse. Das heißt, ein negatives Resultat bedeutet, daß die untersuchte Person mit 93%-iger Sicherheit keine chronische Hepatitis entwickelt hat und könnte damit durchaus einer Ausschußdiagnose bei Personen dienen, die z.B. länger als 6 Monate HBsAg-Träger sind.

Tabelle 7: Gegenüberstellung der Patienten mit histologisch gesicherter chronischer Lebererkrankung und der "lebergesunden" HBsAg-Träger zur Darstellung von Spezifität und Sensibilität

	HBsAg/IgM-Komplex		
	positiv	negativ	
histol. gesicherte			
chron. Lebererkrankung	27	2	29
"Lebergesunde"	5	1	6
	32	3	35

$$\text{Sensibilität} = 27 : 29 = 0,93$$

$$\text{Spezifität} = 1 : 6 = 0,17$$

Tabelle 8: Verhalten verschiedener Laborwerte, eingeteilt nach den Patientengruppen (alle Angaben in %)

	n=	!GPT	GOT	LDH	Bi- li- ru- bin	Gam- ma- LAP	Gam- ma- Glob	IgA	IgM	IgG	Fe	Fe	Hb	Leukozyt.				Thrombo- zyten		Quick
		↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
chron.	!																			
Leberer-	50 +	!	70	82	30	38	72	64	74	40	22	56	24	18	58	8	10	2	8	10
krankung	5 -	!	80	60	40	40	80	40	80	80	20	80	0	40	40	20	40	20	40	0
mit Hi-	27 +	!	81	93	22	56	77	70	85	47	32	53	39	22	50	7	15	4	15	19
stologie	2 -	!	50	100	50	50	50	50	100	50	50	50	0	50	50	0	100	0	100	0
CPH	8 +	!	100	100	0	25	50	50	50	60	40	60	50	0	13	0	13	0	13	13
	0 -	!	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
CAH	4 +	!	75	100	25	75	100	50	100	0	50	50	33	0	0	0	25	0	0	0
	0 -	!	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Zirrrose	13 +	!	69	85	31	61	83	85	100	40	30	50	30	40	54	15	8	8	15	33
	2 -	!	50	100	50	50	50	50	100	50	50	50	0	50	50	0	100	0	100	0
PHC	2 +	!	100	100	50	100	100	100	100	100	0	50	50	50	50	0	50	0	50	0
	0 -	!	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
ohne Hi-	23 +	!	57	71	41	18	65	53	63	30	10	60	6	13	65	9	4	0	0	0
stologie	3 -	!	100	33	33	33	100	33	67	100	0	100	0	33	33	33	0	33	0	0
"Leber-	5 +	!	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
gesunde"	1 -	!	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ = HBsAg/IgM-Komplexe nachweisbar

- = HBsAg/IgM-Komplexe nicht nachweisbar

↑ = Werte erhöht

↓ = Werte erniedrigt

2. DISKUSSION

2.1. HBsAg/IgM-Komplexe bei Patienten mit akuter HBV-Infektion

Die Beobachtung, daß 88% aller akut an einer Hepatitis B erkrankten Personen in der ersten Woche nach stationärer Aufnahme einen HBsAg/IgM-Komplex aufweisen, deckt sich weitgehend mit den Resultaten anderer Autoren (Careoda 1982, Frisch-Niggemeyer 1984, Musca 1984, Palla 1983 und 1981, Toti 1983), die eine Quote von 73-100% errechneten. Der Grund für die Differenzen der verschiedenen Untersuchungen besteht wohl darin, daß der Zeitpunkt der Krankenhauseinweisung ein recht willkürliches Instrument ist, den Krankheitsbeginn festzulegen. So ist anzunehmen, daß bei verschiedenen Patienten, deren Erstuntersuchung auf HBsAg/IgM-Komplexe negativ ausfiel, die Bestimmung zu einem früheren Termin ein positives Ergebnis erbracht hätte. Übereinstimmend wird jedoch in allen Arbeiten festgestellt, daß die Komplexe bei Personen, die einmal negativ für HBsAg/IgM-Komplexe waren, zu keinem späteren Zeitpunkt mehr auftraten. Ein negatives Resultat könnte somit direkter Ausdruck der Rekonvaleszenz sein.

Aus den hier vorliegenden Ergebnissen (siehe Tabelle 5 und Abbildung 2) ist ersichtlich, daß die Nachweisbarkeit von HBsAg/IgM-Komplexen im Laufe einer akuten Hepatitis B deutlich abnimmt. Nach dem vorgeschlagenen Zeitraum von 4 Wochen (Careoda 1982, Musca 1984, Palla 1983, Toti 1983) besitzen jedoch nur 59% der Patienten keine Komplexe mehr. Erst in der siebten Woche sinkt der Prozentsatz der HBsAg/IgM-Komplex-positiven Personen auf 11%, etwa jener Marke also, die nach den bisherigen Erfahrungen eine chronische Entwicklung durchmacht. Demnach kann nach

unseren Untersuchungen frühestens nach 6 Wochen ein negativer Ausfall der HBsAg/IgM-Komplex-Bestimmung als Zeichen für einen lediglich akuten Verlauf der Hepatitis B gewertet werden.

Auch die Überlegungen von Frisch-Niggemeyer und Mitarbeitern (1984) zielen in die Richtung, daß erst nach 6 Wochen ein positives Ergebnis für HBsAg/IgM-Komplexe Signifikanz für eine chronische Hepatitis besitzt. Sie gehen in ihren Berechnungen davon aus, daß 10% - also der statistische Anteil - der von ihnen untersuchten Patienten eine solche entwickeln, ohne den tatsächlichen Prozentsatz in ihrem Untersuchungsgut durch Kontrollen zu bestimmen.

In der vorliegenden Arbeit wurden alle Personen mit positivem Nachweis der HBsAg/IgM-Komplexe nach 6 Monaten erneut untersucht; die Zahl der Fälle, die in einen HBsAg-Träger-Status übergingen, ist also genau bekannt. Dieser Umstand erlaubt nun eine präzisere Aussage.

7.2. Aussagekraft der HBsAg/IgM-Komplexe

Wie aus den Tabellen 4 und 5 hervorgeht, wurde lediglich 1 von 33 untersuchten Personen zum HBsAg-Träger mit Verdacht auf chronische Hepatitis B. Demnach verlief die Erkrankung in 97 von 100 Fällen akut. Es stellt sich nun die Frage, welche Schlüsse ein positiver oder negativer Ausfall der HBsAg/IgM-Komplex-Bestimmung zuläßt (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Darstellung der Entwicklung einer akuten HBV-Infektion bezogen auf 100 Erkrankungen und des Verhaltens der HBsAg/IgM-Komplexe zur Errechnung der prognostischen Bedeutung des Komplexes

HBsAg/IgM- Komplex	"nur" akute Hepatitis B	Progredienz in chron. Hep. B	gesamt
negativ	97x89%=86,3	3x 9%=0,3	86,6
positiv	97x11%=10,7	3x91%=2,7	13,4
gesamt	97,0	3,0	100,0

$$W_1 = 86,3 / (86,3+0,3) = 0,99$$

$$W_2 = 2,7 / (10,7+2,7) = 0,20$$

W_1 : Wahrscheinlichkeit, daß negatives Ergebnis akuten Verlauf bedeutet

W_2 : Wahrscheinlichkeit, daß positives Ergebnis chronischen Verlauf bedeutet

7.2.1. HBsAg/IgM-Komplexe negativ

Bei 17 von 19 akuten Hepatitiden – also bei 89 von 100 – waren nach 7 Wochen keine HBsAg/IgM-Komplexe mehr nachweisbar (vergl. Tabelle 5, II.). Es ergibt sich also ein Anteil von 86,3%, der "nur" akut an einer Hepatitis B erkrankt und nach dieser Zeit keine HBsAg/IgM-Komplexe besitzt.

Andererseits sind auch bei HBsAg-positiven Patienten mit chronischer Lebererkrankung 5 von 55 (entsprechend 9 von 100) negativ für HBsAg/IgM-Komplexe (Tabelle 3). Das heißt, 0,3% der Patienten mit akuter HBV-Infektion werden chronisch erkranken, aber eben-

falls keine Komplexe aufweisen. Bei 86,6% wird letztlich die Bestimmung des HBsAg/IgM-Komplexes negativ ausfallen. Das Zutreffen der Vorhersage, daß nach 7 Wochen ein negatives Ergebnis der Untersuchung einen lediglich akuten Verlauf der Hepatitis B bedeutet, hat demnach eine Wahrscheinlichkeit W_1 von 86,3/86,6, entsprechend 99%.

7.2.2. HBsAg/IgM-Komplexe positiv

Von 97 akut Erkrankten besitzen nach 7 Wochen noch 11% (= 2 von 19) HBsAg/IgM-Komplexe. Auch 50 von 55 (91 von 100) HBsAg-positiven Patienten mit chronischer Lebererkrankung sind positiv. Folglich haben - analog zu oben - 10,7% der Patienten mit akutem Verlauf einer Hepatitis B und 2,7% derer, bei denen ein HBsAg-Träger-Status entstehen wird, HBsAg/IgM-Komplexe.

Nach 7 Wochen ist also die Sicherheit W_2 der Prognose, daß ein positives Resultat auch einen chronischen Verlauf anzeigt, 2,7/13,4, nämlich 20%. Frisch-Niggemeyer kommt hier auf 82%, jedoch - wie oben bereits erwähnt - unter der Prämisse, daß 10% der Erkrankungen in Chronizität übergehen.

7.2.3. Konsequenzen

Aus diesen Ergebnissen wird deutlich, daß ein Verschwinden der HBsAg/IgM-Komplexe zwar mit beinahe absoluter Gewißheit eine chronische Hepatitis ausschließen läßt, andererseits aber ein HBsAg/IgM-Komplex-Nachweis noch lange nicht für eine Persistenz der Hepatitis spricht. Eine endgültige Klärung ist

dann wohl erst nach einem noch längeren Intervall zwischen Krankheitsbeginn und Untersuchung möglich.

1.3. HBsAg/IgM-Komplexe bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung

Betrachtet man die Resultate bei HBsAg-positiven Patienten mit chronischer Lebererkrankung, so fällt auf, daß in allen Fällen, in denen kein HBsAg/IgM-Komplex nachgewiesen werden konnte, auch HBeAg negativ ist. Umgekehrt gilt jedoch, daß HBeAg-negative Personen sehr wohl die Komplexe vorweisen können. Möglicherweise tritt die Kombination HBsAg/IgM-Komplex-positiv/HBeAg-negativ bei HBV-Trägern dann auf, wenn die virale Replikation gerade stillsteht und sich die Immunreaktion in einem stabilen Zustand befindet. Musca und Mitarbeiter (1984) stellten dazu fest, daß unter immunsuppressiver Therapie bei vorher HBeAg-negativen/anti-HBe-positiven Patienten das HBeAg wieder im Blut als Zeichen aktiver Virusvermehrung erscheint. Der Nachweis von HBsAg/IgM-Komplexen könnte also womöglich ein sensiblerer Indikator für die Persistenz des HBV sein als das HBeAg.

Während nach Angaben von El Sheikh (1975), Nielsen (1974), Pastore (1977) und Mitarbeitern eine länger-dauernde HBeAg-Persistenz als Zeichen für die Entstehung einer chronischen Hepatitis gewertet wird, wiesen bereits andere Autoren (Norkrans 1982, Rossi 1982) darauf hin, daß sich auch bei einer kürzeren HBeAg-Positivität und sogar bei Nachweis von anti-HBe durchaus ein chronischer Verlauf entwickeln kann. Tabelle 3 bestätigt letzteres, da sich unter den chronisch Erkrankten 12 Patienten finden, die HBeAg-negativ sind. 10 von ihnen besitzen aber einen HBsAg/IgM-Komplex. Dies spricht wiederum für dessen

Bedeutung bei der Diagnostik der chronischen Hepatitis.

Diese Feststellung bedarf jedoch einer Einschränkung: Wie bereits erwähnt, hat der Nachweis des HBsAg/IgM-Komplexes zwar eine hohe Sensibilität, aber eine geringe Spezifität. Somit werden also "Lebergesunde" nur mit geringer Wahrscheinlichkeit als "HBsAg/IgM-Komplex-Negative" erkannt. Bei ihnen fiel die Bestimmung des HBsAg/IgM-Komplexes nur zu 17% erwartungsgemäß negativ aus. (Siehe Punkt 6.4.)

In der Gruppe der HBsAg-positiven Patienten mit histologisch gesicherter chronischer Lebererkrankung war bei lediglich 2 Personen der HBsAg/IgM-Komplex nicht nachweisbar. Beide litten an einer posthepatitischen Leberzirrhose. Musca (1984) beobachtete dies ebenfalls an 5 Personen, die auf dem Boden einer Zirrhose ein PHC entwickelten. Eine Erklärung findet er darin, daß im Laufe des Übergangs in Malignität die aktive HBV-Replikation zurückgeht, wenn die HBV-DNA in das Genom der Wirtszellen eingebaut wird.

Bei den beiden von uns untersuchten Patienten mit PHC fiel die HBsAg/IgM-Komplex-Bestimmung positiv aus. Ein akuter Schub einer chronischen Hepatitis B erscheint aufgrund der Serologie und der nur geringfügig erhöhten Transaminasen unwahrscheinlich, so daß sich ein Widerspruch zu o.a. Theorie von Musca ergibt, die einen Negativ-Nachweis des Komplexes erwarten ließe.

7.4. Art der Komplexbindung zwischen HBsAg und IgM

Über die Natur der HBsAg/IgM-Komplexe besteht noch keine absolute Klarheit. Toti und Mitarbeiter (1983)

nehmen an, daß sich das IgM aufgrund physiko-chemischer Aktivität an das HBsAg bindet, wie es auch von anderen Plasmaproteinen beschrieben wird (Hansson 1979). Demnach sollen sich spezielle IgM-Antikörper an denaturiertes Albumin anlagern, das an HBsAg gebunden ist.

Nach Pontisso (1983 a, 1983 b) sind für die Bindung von denaturiertem bzw. polymerisiertem Albumin an das HBsAg Rezeptoren verantwortlich, die bei einer chronischen Hepatitis B dauernd, bei einer akuten jedoch nur vorübergehend nachzuweisen sind. Da IgM in der Lage ist, sich unspezifisch an polymerisiertes Albumin anzulagern, ist die Erklärung eines zeitlich begrenzten Auftretens von HBsAg/IgM-Komplexen auch ohne die Annahme besonderer IgM-Antikörper möglich (Frisch-Niggemeyer 1984).

7.5. Resümee

Abschließend kann gesagt werden, daß die Bestimmung von HBsAg/IgM-Komplexen bei einer akuten Hepatitis B eine gute Möglichkeit darstellt, frühzeitig einen chronischen Verlauf auszuschließen. Eine Persistenz der Komplexe über die siebte Woche hinaus bedarf jedoch unbedingt einer späteren Kontrolle und läßt dann die Diagnose "HBsAg-Träger-Status mit Viruspersistenz" zu, aber keine Aussage darüber, ob sich eine CPH oder eine CAH entwickeln wird.

8. ZUSAMMENFASSUNG

Von August 1983 bis Februar 1985 untersuchten wir das Blut von 104 HBsAg-positiven Patienten auf HBsAg/IgM-Komplexe, um zu überprüfen, inwieweit das Persistieren dieser Komplexe eine prognostische Bedeutung für die Entwicklung einer chronischen Hepatitis B besitzt.

Bei einer Gruppe von 43 Personen, die akut an einer HBV-Infektion erkrankt war, wurden der Verlauf der Erkrankung und das Verhalten der HBsAg/IgM-Komplexe über einen Zeitraum von 6 Monaten verfolgt. Dabei ergab sich, daß der Nachweis der Komplexe mit wachsendem Abstand vom Krankheitsbeginn - wie von anderen Autoren bereits angegeben - zunehmend häufiger negativ ausfällt. Lediglich bei dem einen Patienten, der klinisch einen chronischen Verlauf zeigte, blieben die Komplexe nachweisbar.

55 Personen hatten eine klinisch bzw. histologisch gesicherte chronische HBsAg-positive Lebererkrankung. 50 von ihnen wiesen eine HBsAg/IgM-Komplex-Positivität auf. Außerdem stellte sich heraus, daß HBsAg/IgM-Komplexe bei diesen chronischen Lebererkrankungen öfter nachzuweisen waren als das HBeAg, das bisher als Zeichen für Infektiosität gilt.

Daneben wurden 6 Patienten untersucht, die zwar HBsAg-positiv waren, aber keine Zeichen einer Lebererkrankung zeigten. Bei ihnen fiel die HBsAg/IgM-Komplex-Bestimmung in 5 Fällen positiv aus, darunter auch bei dem einen Patienten, dessen Leber nach Aussage der Histologie gesund war.

Aus diesen Ergebnissen läßt sich schließen, daß die HBsAg/IgM-Komplex-Bestimmung sicher eine gute Mög-

lichkeit darstellt, einen chronischen Verlauf einer HBV-Infektion frühzeitig auszuschließen, wenn das Ergebnis negativ ausfällt. Andererseits ist ein positiver Nachweis von HBsAg/IgM-Komplexen zwar ein Hinweis auf eine mögliche Chronifizierung, bedarf aber einer Wiederholung zu einem späteren Zeitpunkt und kann nur im Zusammenhang mit anderen Faktoren gesehen werden.

9. LITERATUR

- Blumberg, B.S., H.J. Alter, S. Visnich: A "new" antigen in leukemia sera. JAMA 191, 541-546 (1965)
- Careoda, F., R. de Franchis, A. D'Arminio Monforte, M. Vecchi, E. Rossi, M. Primignani, M. Falla, N. Dioguardi: Persistence of circulating HBsAg/IgM complexes in acute viral hepatitis, type B: an early marker of chronic evaluation. Lancet 1982, 358-360.
- D'Agata, A., F. Mazzotta, A. Calabro, D. Milo, F. Sabbatini, A. Benucci, P. Paci, C. Surrenti, G. Cappelli: HBsAg/IgM-complex-assay in patients with acute and chronic type B viral hepatitis. J Nucl Med Allied Sci 27, 96 (1983)
- Dane, D.S., C.H. Cameron, M. Briggs: Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. Lancet 1970, 695-698.
- Deinhardt, F.: Predictive value of markers of hepatitis virus infection. J Infect Dis 141, 299-305 (1980).
- Duermeyer, W., F. Wielaard, J. van der Veen: A new principle for the detection of specific IgM antibodies applied in an ELISA for hepatitis A. J Med Virol 4, 25-32 (1979).

- El Sheikh, N., I.L. Woolf, K.M. Galbraith, A.L.W.F. Eddleston, I.W. Dymock, R. Williams: E antigen-antibody system as indicator of liver damage in patients with hepatitis B-antigen. Br Med J 4, 252-253 (1975).
- Frisch-Niggemeyer, W., H. Hofmann, Ch. Kunz: Frühzeitige Prognose des Verlaufs der Hepatitis B durch Radioimmunoassay von HBsAg/IgM-Komplexen. Wien Klin Wochenschr 96, 669-673 (1984).
- Hansson, B.G., R.H. Purcell: Sites that bind polymerized albumin on hepatitis B surface antigen particles: detection by radioimmunoassay. Infect Immun 26, 125-130 (1979).
- Keller, R.: Immunologie und Immunpathologie. 2. Auflage. Thieme, Stuttgart-New York 1982. S.221f.
- Musca, A., C.Cordova, V. Barnaba, C. Zaccari, M. Levrero, A. van Dyke, F. Balsano: Circulating HBsAg/IgM complexes in acute and chronic hepatitis B. Hepato-gastroenterol 31, 208-210 (1984).
- Nielsen, J.O., O. Dietrichson, E. Juhl: Incidence and meaning of the "e" determinant among hepatitis B-antigen positiv patients with acute and chronic liver disease. Lancet 2, 913-915 (1974).
- Norkrans, G., J. Lindberg, G. Frösner, S. Hermodsson, P. Lundin, S. Iwarson: Hepatitis B "e" antigen (HBeAg) determination by radioimmunoassay in chronic hepatitis B: A long term follow up. in W. Szmuness, H.J. Alter, J.E. Maynard (Hrsg.): Viral Hepatitis (1981 Int. Symp.). The Franklin Institute Press, New York 1982. S. 615.

- Palla, M., R. Rizzi, M. Toti, P. Almi, M. Rizetto, F. Bonino, R. Purcell: Complexes of hepatitis B surface antigen and immunoglobulin M in the sera of patients with hepatitis B virus infection. *Infect Immun* 41, 950-958 (1983).
- Palla, M., M. Toti, P. Almi, S. Recchia, R. Rizzi, F. Bonino: Complexes between IgM and HBsAg in serum of HBsAg carriers. *Ital J Gastroenterol* 13, 223 (1981).
- Pastore, G., P. Dentico, G. Fera, O. Schiraldi: Prognostic value of HBeAg in chronic persistent hepatitis. *Br Med J* 4, 1521 (1977).
- Pontisso, P., A. Alberti, F. Bortolotti, G. Rialdi: Virus associated receptors for polymerized human serum albumin in acute and chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 84, 220-226 (1983).
- Pontisso, P., A. Alberti, F. Tremolada, F. Bortolotti, G. Rialdi: Receptors for polymerized human serum albumine on hepatitis B particles detected by radioimmunoassay: Changes in receptor activity in serum during acute and chronic infection. *J Virol Methods* 6, 151-159 (1983).
- Prince, A.M.: An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 60, 814-821 (1968).
- Reed, L.J., H. Muench: A simple method of estimating fifty per cent end points. *Am J Hyg* 27, 493-497 (1938).

Robinson, W.S., D.A. Clayton, R.L. Greenman: DNA of a human hepatitis B virus candidate. J Virol 14, 384-391 (1974).

Rossi, E., F. Careoda, A. D'Arminio Monforte, D. Cultraro, M. Moroni: Prognostic significance of HBe system in acute type B hepatitis. In W. Szmuness, H.J. Alter, J.E. Maynard (Hrsg.): Viral Hepatitis (1981 Int. Symp.). The Franklin Institute Press, New York 1982. S.616.

Scotto, J., M. Hadchouel, S. Wain-Hobson, P. Sonigo, A.-M. Courouc , P. Tiollais, Ch. Br chet: Hepatitis B Virus DNA in Dane Particles: Evidence for the presence of replicative intermediates. J Infect Dis 151, 610-617 (1985).

Toti, M., R. Rizzi, P. Almi, M. Palla, F. Bonino: Complexes between HBsAg and IgM in serum of patients with acute hepatitis. J Med Virol 11, 139-145 (1983).

Wildhirt, E.: Hepatologie f r die Praxis. Thiemig, M nchen 1980.

10. DANKSAGUNG

Zu besonderem Dank verpflichtet bin ich Herrn Professor Dr. Frosch für die freundliche Überlassung dieses Themas. Weiterhin danke ich herzlich Herrn Dr. Kamke, dem bisherigen Oberarzt der III. Medizinischen Klinik und jetzigen Chefarzt am Krankenhaus Immenstadt, für seine außerordentliche Geduld als Betreuer und sein Entgegenkommen, wenn es galt, Schwierigkeiten aus dem Weg zu räumen. Mein Dank gilt auch dem Leiter des radiochemischen Labors, Herrn Dr. Renk, der mir durch seine unermüdliche Bereitschaft, selbst Sonderwünsche zu erfüllen, zu einem wesentlichen Teil das Zustandekommen dieser Arbeit ermöglicht hat, sowie den Medizinisch-technischen Assistentinnen, die in seinem Labor die Bestimmung der HBsAg/IgM-Komplexe neben ihrer normalen Arbeit gewissenhaft und präzise durchführten. Nicht zuletzt möchte ich auch den Stationsärzten im Zentralklinikum danken für die Unterstützung bei der Suche nach HBsAg-positiven Patienten.

1.1. LEBENSSTRAUß

Angaben zur Person

Name: Gerhard Karl S t a i m e r
Geburtstag und -ort: 14. Februar 1958 in Augsburg

Eltern: Johann Staimer und Ehefrau
Berta, geb. Schießl

Schulbildung: 1964 - 1968 = 4 Jahre Besuch der
Grundschule in Augsburg
1968 - 1977 = 9 Jahre Besuch des
Feutinger-Gymnasiums in Augsburg;
Abschluß mit dem Zeugnis der All-
gemeinen Hochschulreife

Hochschulbildung: 1979 - 1985 = 13 Semester Studium
der Humanmedizin an der Ludwig-
Maximilians-Universität München

Berufstätigkeit: 1977 - 1979 Pflegediensthelfer in
der Klinik Vincentinum, Augsburg
1986 Antritt einer Stelle als As-
sistenzarzt in der Neurochirurgi-
schen Klinik, Augsburg

